



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

INFRAGRADACIÓN EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA

Un análisis de su frecuencia y de las
variables implicadas

Autor

Álvaro Sánchez Calle

Director

Ángel Borque Fernando

Facultad de Medicina

2015

ÍNDICE

- Resumen y palabras clave.....	Pg. 2
- Introducción.....	Pg. 4
- Hipótesis de trabajo y objetivos.....	Pg. 11
- Material y métodos.....	Pg. 11
- Resultados.....	Pg. 13
○ 1.- Estadística descriptiva.....	Pg. 14
○ 2.- Análisis de variables implicadas en la infragradação.....	Pg. 20
○ 3.- Análisis de concordancia entre biopsia y pieza.....	Pg. 27
- Discusión.....	Pg. 30
- Conclusiones.....	Pg. 34
- Bibliografía.....	Pg. 35

RESUMEN

Objetivos: Como objetivo principal nos proponemos demostrar la existencia de infragradación en el diagnóstico de cáncer de próstata mediante biopsia en nuestro medio. Como objetivos secundarios, realizaremos un análisis de asociación para determinar qué factores clínicos y de la biopsia pueden predecir una infragradación; del mismo modo, estudiaremos el nivel de concordancia entre los resultados de la biopsia y de la pieza de prostatectomía.

Material y métodos: Revisión retrospectiva sobre una muestra de 234 varones de nuestro medio (HUMS), que fueron sometidos entre los años 2013 y 2014 a biopsia de próstata y posterior prostatectomía. Variables clínicas y diagnósticas de la biopsia fueron analizadas estadísticamente para determinar su asociación con el riesgo de aumento de grado en la prostatectomía.

Resultados: De los 234 casos estudiados, hubo un 26'9% (N=63) de biopsias infragradadas, por un 6% (N=14) de casos supragradados. De las variables analizadas, las que se demostraron con un nivel de significación necesaria para concluir su implicación ($p<0'05$), fueron: volumen prostático (mediana = 48'60 en biopsias sin infragradación Vs. 40'00 en biopsias con infragradación; $p=0'041$), PSA-Densidad (mediana = 0'14 en casos sin infragradación Vs. 0'18 en casos con infragradación; $p=0'009$) y número total de cilindros positivos (mediana = 4 en casos sin infragradación Vs. 3 en casos con infragradación; $p=0'023$). En cuanto al análisis de concordancia entre resultados de la biopsia y de la prostatectomía, encontramos un nivel moderado de acuerdo en "categoría de Gleason (mayor, igual o menor a 7)" ($k=0'403$) y "patrón de Gleason máximo" ($k=0'417$).

Conclusiones: Se demuestra la existencia de infragradación en nuestro medio, aunque en menor porcentaje que en otras series referidas en la literatura. Las variables clínicas y diagnósticas de la biopsia, predictoras de un aumento de riesgo de infragradación son, en relación inversa, el volumen prostático y el total de cilindros positivos obtenidos en la biopsia; y en relación directa, el PSA-Densidad. En cuanto al grado de concordancia entre biopsia y pieza, obtenemos los mejores niveles en la comparación de la "categoría de la suma de Gleason" y del "Gleason máximo"

SUMMARY

Objective: Our main objective is to prove the existence of upgrading in the diagnosis of prostate cancer with biopsy in our community. As secondary objectives, we will make an association analysis in order to determine which clinical and biopsy-related factors may predict a diagnosis upgrading; as well, we will study the level of agreement between biopsy and prostatectomy results.

Materials and methods: Retrospective review of a 234 men sample from our community (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain), who, in the period from 2013 to 2014, underwent a prostate biopsy and a following prostatectomy. Clinical and diagnostic variables

were statistically analyzed so as to determine their association with an increased risk of upgrading from biopsy to prostatectomy.

Results: In our 234 individuals sample, we obtained a 26'9% (N=63) of downgraded biopsies, and a 6% (N=14) of upgraded biopsies. The analyzed variables which demonstrate a significant correlation-level so as to conclude their implication ($p<0'05$), were: prostate volume (median = 48'60 in NON-downgraded biopsies Vs. 40'00 in downgraded biopsies; $p=0'041$), PSA-Density (median = 0'14 in NON-downgraded biopsies Vs. 0'18 in downgraded biopsies; $p=0'009$) and total positive biopsy cores (median = 4 in NON-downgraded biopsies Vs. 3 in downgraded biopsies). Regarding the concordance analysis between biopsy and prostatectomy results, we found a moderate level of agreement on "Gleason score categorized by over, equal or under 7" ($k=0'403$) and on "highest Gleason pattern" ($k=0'417$)

Conclusions: We have demonstrated the existence of upgrading in our community, although in a lower percentage than other series referred in the literature. Clinical and diagnostic variables which may predict an increased risk of upgrading are prostate volume and total positive biopsy cores (indirectly related) and PSA-Density (directly related). Regarding the level of agreement between results from biopsy and prostatectomy, we obtained optimal results comparing "Gleason score categorized by over, equal or under 7" and "highest Gleason pattern".

Keywords: Prostate cancer, Gleason score, upgrading, prostate biopsy, prostatectomy

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es el segundo tipo de cáncer más frecuente entre la población masculina (13'8% de entre todos los tipos de cáncer en el varón, por detrás del cáncer de pulmón, que supone el 16'5% de casos) y el 5º en población global (incluyendo población masculina y femenina)¹. En la Comunidad de Aragón, más representativa de la realidad del mundo occidental, con datos del 2013, el carcinoma de próstata se sitúa como tercera causa de muerte por cáncer en varones (10'7%, por detrás de pulmón y colon) y como sexta causa del total de la población, incluyendo varones y mujeres². Pese al aumento de la incidencia que se viene produciendo especialmente en los 20 últimos años (debida, en gran parte, a la mejora de las técnicas diagnósticas), la supervivencia a 5 años en nuestro país alcanza el 75'4%, justificado también por el diagnóstico precoz en estadios menos avanzados³.

Sin embargo, se estima una mayor prevalencia si se tienen en cuenta los casos indolentes no diagnosticados, ya que su tasa de aparición en series autópsicas es de hasta un 60-70%⁴. Su incidencia a nivel global es superior a 1.100.000 casos por año, siendo fatal en más de un tercio de los casos⁵. Este contexto lo sitúa como un apremiante problema de salud pública.

Cada vez más, se dedican infatigables esfuerzos, desde las comunidades médicas, farmacéuticas, investigadoras... en ir perfilando las características de este tipo de tumor, para definir con mayor tasa de precisión sus características, sus factores de riesgo, sus factores pronósticos y otro sinfín de cualidades más, con el fin de determinar de este modo tratamientos más precisos que limiten, en la manera de lo posible, los resultados adversos de la enfermedad, o, paralelamente, los efectos adversos de la terapéutica (incontinencia urinaria y/o impotencia sexual)^{6 7}.

Entre los tratamientos planteados, uno de los más controvertidos, por los riesgos que implica, pero que mayores ventajas ofrece al paciente, es la vigilancia activa^{8 9}. Este tipo de abordaje supone el seguimiento estrecho ante tumores de bajo grado y volumen, mediante controles periódicos programados, del carcinoma prostático una vez diagnosticado mediante biopsia, sin plantear ningún otro tipo de intervención (este planteamiento se podrá mantener hasta que se verifique un aumento de grado o tamaño tumoral, momento a partir del cual se hace inevitable el tratamiento activo). Basamos este tipo de tratamiento en el conocimiento, adquirido por la experiencia, de que, dado el lento desarrollo de este tipo de tumores, podemos esperar que no haya un aumento del grado en los sucesivos años de vida del paciente, así como en la alta tasa de prevalencia del carcinoma prostático latente como hallazgo de exploraciones rutinarias, sin implicaciones clínicas, que de otra manera se habrían mantenido en estado de latencia durante la vida del paciente.

Para ello, es imprescindible determinar los límites a partir de los cuales el intervencionismo se vuelve inevitable, o dicho de otro modo, el límite hasta el cual podemos abstenernos terapéuticamente.

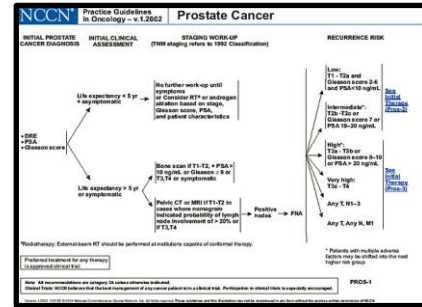
Contamos para ello con diferentes herramientas, empleadas en la práctica clínica habitual, como son:

- Tablas de riesgo: D'Amico¹⁰, NCCN¹¹...

TABLE 2: D'Amico et al risk stratification for clinically localized prostate cancer

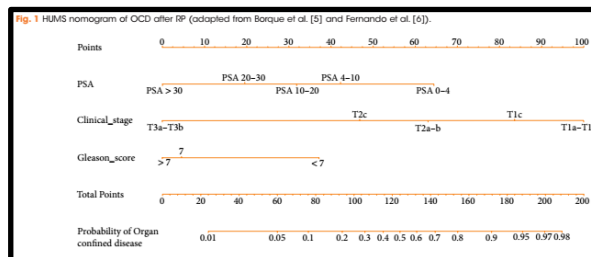
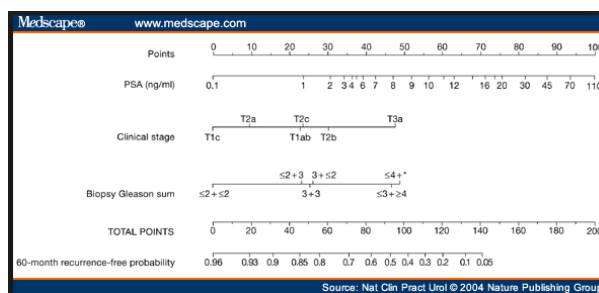
Low risk	Diagnostic PSA < 10.0 ng/mL and highest biopsy Gleason score ≤ 6 and clinical stage T1c or T2a
Intermediate risk	Diagnostic PSA > 10 but < 20 ng/mL or highest biopsy Gleason score = 7 or clinical stage T2b
High risk	Diagnostic PSA > 20 ng/mL or highest biopsy Gleason score ≥ 8 or clinical stage T2c/T3

PSA = prostate-specific antigen



Tablas de riesgo: D'amico¹² (izquierda) y NCCN¹³ (derecha)

- Nomogramas predictivos¹⁴: Partins, HUMS...



Nomogramas predictivos¹⁴: Partin (arriba), HUMS (abajo)

- Protocolos de vigilancia activa

Tabla 1. Protocolos Clínicos de VA. Criterios de selección.

Protocolos	N	Edad (mediana)	Criterios de selección				
			Gleason-Bx	PSA	PSAD	Estadio Clínico	Biopsias (+) % Cilindro (+)
Dall'Era [5]	321	64	≤ 3+3	-	≤ 0,15	T1-T2a	≤ 33% ≤ 50%
Van den Berg [6]	616	66	≤ 3+3	≤ 10	≤ 0,20	T1c-T2	≤ 2 -
Van As [10]	326	67	≤ 3+4	< 15	-	T1-T2a	≤ 50% -
Soloway [7]	230	64	≤ 6	≤ 10	-	T1a-T2	≤ 2 ≤ 20%
Klotz [4]*	453	70	≤ 6	≤ 10	-	-	≤ 3 ≤ 50%
Toscani [8]	769	66	≤ 3+3	-	≤ 0,15	T1	≤ 2 ≤ 50%
Adami [9]	238	64	≤ 3+3	≤ 10	-	T1-T2a	≤ 3 ≤ 50%

* hasta 1999, Gleason < 3+4, PSA ≤ 15 ng/ml

Distintos protocolos de vigilancia activa⁴

Como puede apreciarse en las diversas tablas, son tres las principales variables implicadas en la toma de decisiones: PSA, estadio clínico (TNM) y grado de Gleason

- PSA → De todas ellas, es la más objetiva, en tanto en cuanto prueba diagnóstica analítica con unos valores precisos cuantificados en el laboratorio¹⁵. Su empleo como herramienta de screening, ha demostrado reducir la mortalidad por este tipo de cáncer.¹⁶
- Estadio clínico: Viene determinado, en primera instancia, por el tacto rectal, y ulteriormente, por pruebas diagnósticas por la imagen¹⁷, como la TRUS (ultrasonografía transrectal)^{18 19}, la RM (resonancia magnética)²⁰, y la gammagrafía ósea^{21 22} para la detección de metástasis en hueso → Pese a su subjetividad (el tacto rectal es muy susceptible de variación inter e intraobservador), es en realidad muy precisa si lo que estamos valorando es la órgano-confinación en próstata, por lo que, a efectos prácticos, sus resultados son interpretables de una manera dicotómica, lo cual nos facilita su empleo como factor pronóstico^{23 24}.
- Grado de Gleason²⁵ → Si bien, por definición, se establece como un método objetivo de determinación de la agresividad tumoral, se comprueba cotidianamente su elevada ambigüedad y la importancia que adquiere la pericia, experiencia e interpretación por parte de cada patólogo.

De estas tres variables fundamentales, como puede apreciarse en la siguiente tabla²⁶, en la que se recogen las “Odds ratio” para el desarrollo de enfermedad no órgano-confinada, de manera contundente, la que mayores implicaciones pronósticas conlleva es el Grado de Gleason.

1: Odds ratio de diferentes variables predictivas de enfermedad no órgano-confinada

Factor	Odds Ratio
Gleason score:	
7/2-6	4.5
8-10/7	1.3
PSA (ng./mL):	
4.01-10/0-4	2.8
10.01-20/4.01-10	1.7
20.01-30/10.01-20	1.7
Greater than 30/20.01-30	2.5
Clinical stage:	
T1c/T1a-b	2.1
T2a/T1c	2.6
T2b/T2a	2.1
T3a-b/T2b	8.7

Por tanto, el mayor riesgo de cáncer avanzado lo supone, por encima de todo, el tener un Gleason > 6

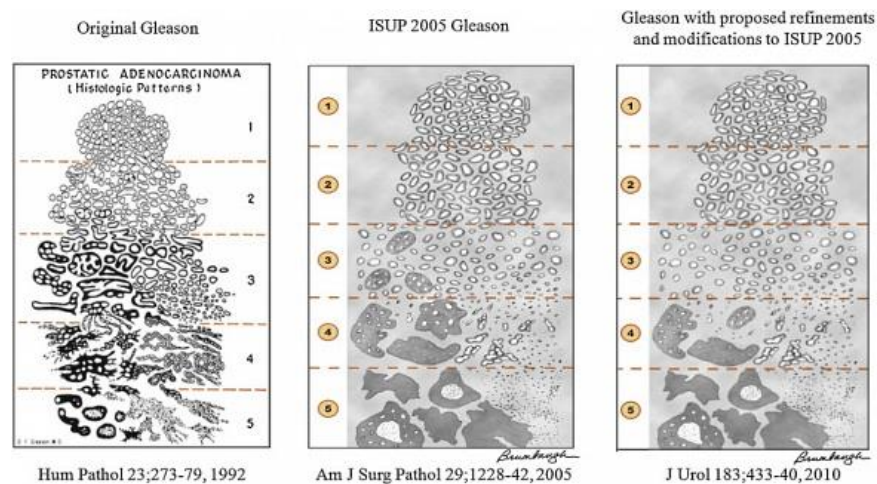
Mediante el presente documento pretendemos poner de relieve la elevada importancia de una precisa determinación del grado de Gleason y sus implicaciones clínicas.

¿QUÉ ES EL GRADO DE GLEASON?²⁷

La clasificación de Gleason es un *score* histológico basado en la **arquitectura glandular prostática**, que no tiene en cuenta otros factores como la atipia celular. En nuestros días, se ha

impuesto como el mejor sistema de valoración pronóstica del cáncer de próstata, y desde el año 1993, la OMS recomienda su utilización.

Desde su desarrollo por el Dr. D.F. Gleason en el año 1992, ha sufrido 2 modificaciones por consenso, en los años 2005 y 2010, que pueden apreciarse en la siguiente gráfica. Sin embargo, en líneas generales, los preceptos iniciales se mantienen vigentes hasta hoy.



APLICACIÓN DEL GRADO DE GLEASON

La graduación de Gleason define 5 patrones histológicos en correlación inversa con la diferenciación de la arquitectura glandular (así, un patrón 1 define la más próxima a la arquitectura glandular normal, mientras que un grado 5 define la más patológica). El score de los patrones primario y secundario, es decir, el más prevalente y el segundo más prevalente en la biopsia, respectivamente, se suman para determinar el grado de Gleason (comprenderá, por tanto, cualquiera de los valores entre 2 (1+1) y 10 (5+5))

Descrito someramente, los grados de Gleason corresponden a:

- 1.- Acinos glandulares de tamaño intermedio, bien delimitados, que no infiltran los adyacentes elementos glandulares
- 2.- Acinos redondo u ovals, de límites más difusos, con tamaños variables y mínimo componente infiltrativo hacia elementos adyacentes
- 3.- El tamaño de los acinos se reduce, así como la distancia entre ellos. Las glándulas neoplásicas invaden a las no neoplásicas. Cada acino sigue manteniendo su propia luz.
- 4.- Los acinos aparecen fusionados unos con otros, y sus límites están mal definidos
- 5.- Desaparecen las luces acinares

Del sumatorio de los dos patrones principales a partir de esta clasificación, podemos obtener los siguientes resultados

- Grado de Gleason 2-4 → Son infrecuentemente hallados en biopsia y no suelen corresponderse con el grado real de la pieza de prostatectomía, por lo que no deben ser referidos en el informe anatomopatológico en biopsia de próstata.

- Grado de Gleason 5-6 → La tasa de progresión correspondiente a estos grados de Gleason tras tratamiento definitivo son muy bajas, por lo que puede plantearse el tratamiento curativo e incluso la **vigilancia activa**.
- Grado de Gleason 7-10 → La tasa de progresión es elevada y el pronóstico empeora sensiblemente a partir del grado 7. Todos los protocolos excluyen la posibilidad de vigilancia activa a partir de este score (a excepción del protocolo de Van As²⁸, que incluiría el score 3+4 y el de Klotz²⁹, en individuos mayores de 70 años)

DISCREPANCIAS Y CONTROVERSIAS EN LA APLICACIÓN PRÁCTICA DEL GRADO DE GLEASON

Surgen a partir de dos hechos:

- La variabilidad inter e intraobservador de una misma preparación de adenocarcinoma de próstata, tanto en biopsia como en pieza; variabilidad que se confirma mediante la existencia de bajos índices de concordancia (índice Kappa)^{30 31} [véase el apartado Discusión del presente documento, donde se desarrolla este punto]
- La correspondencia entre el grado de Gleason determinado por los cilindros de biopsia y el grado definitivo establecido a partir de la pieza de prostatectomía radical (fenómenos de aumento de grado^{32 33} y descenso de grado³⁴)

En cuanto al segundo de estos factores, fenómeno principal a estudio en el presente trabajo, requiere una introducción específica para establecer el escenario sobre el que trabajaremos.

CORRELACIÓN ENTRE EL GLEASON OBTENIDO A PARTIR DE CILINDROS DE BIOPSIA Y EL GLEASON DEFINITIVO DETERMINADO EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL

La realización de la biopsia prostática se requiere a partir de las siguientes condiciones, en líneas generales:

- Tacto rectal sospecho
- Valores de PSA elevados
 - o <4 → Descarta biopsia
 - o 4-10 → Sospecha:

▪ PSA-Libre < 10%:	Obliga a biopsia
▪ PSA-Libre 10 -25%:	Valorar biopsia
▪ PSA-Libre > 25%:	Descarta biopsia
 - o >10 → Obliga la biopsia

Técnica biopsica:

- El abordaje preferido es el transrectal, que podrá ser sustituido por el transperineal (obteniéndose resultados comparables^{35 36}).
- El mínimo de cilindros, obtenidos mediante aguja de calibre 18G será de 10. Su número podrá variar en función del volumen prostático y la edad (véase *Nomograma de Viena*)³⁷

- A mayor volumen prostático → Mayor número de cilindros (hasta un máximo de 20, salvo en el caso de rebiopsia por persistencia de indicación, en cuyo caso se llega a biopsias de saturación sin límite definido de cilindros)
- A mayor edad → Menor número de cilindros. Esta circunstancia se explica de la siguiente manera: ante un paciente joven, la probabilidad de progresión del cáncer es mayor dada su mayor esperanza de vida, por lo que es imprescindible diagnosticarlo, para poder actuar en consecuencia; en un individuo añoso, sin embargo, es esperable que si en un número mínimo de biopsias el cáncer no es detectable, no será de suficiente entidad como para progresar en los sucesivos años de vida, por lo que no estaría recomendado el tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1: Nomograma de Viena modificado HUMS

Edad	<50	50-60	60-70	>70
Tamaño (cc)				
20-30	10	10	10	10
30-40	12	10	10	10
40-50	14	12	10	10
50-60	16	14	12	10
60-70	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Como ya se ha dicho anteriormente, el Gleason, pese a su demostrada eficacia como valor pronóstico, lo cual lo convierte en el factor diagnóstico más relevante del carcinoma de próstata, no está exento de problemática, alguna de la cual deriva de la misma técnica biopsica. Con relativa frecuencia (véase la tabla adjunta) se comprueba un grado de Gleason en pieza de prostatectomía diferente al que se había estimado mediante la biopsia. En el caso de que el grado aumente hablaríamos de un “fenómeno de aumento de grado” o “upgrading”, y en el caso de que el grado disminuya hablaríamos de un “fenómeno de descenso de grado” o “downgrading”. Cabe explicar con un ejemplo ambos escenarios, ya que suponen el objeto de investigación principal del presente estudio:

Imaginemos una biopsia etiquetada como “suma de Gleason 6”, en el que la probabilidad de órgano-confinación de la enfermedad es tan elevada como para proporcionarnos la suficiente seguridad de abstenernos terapéuticamente. En este caso, si se cumplieran el resto de condiciones necesarias en función del protocolo terapéutico empleado (*recordemos que la mayoría de protocolos incluyen: esperanza de vida, PSA prebiopsia, PSA-Densidad, estadio clínico, Gleason, número de cilindros afectados en la biopsia y porcentaje de la longitud total de cilindros afectados en la biopsia*), podría plantearse al paciente un abordaje mediante “vigilancia activa”.

Si en este caso se hubiera cometido un error en la estimación de su verdadero grado (posteriormente comprobado como >6) estaríamos demorando el abordaje terapéutico radical, que podría ser curativo, y exponiendo al paciente a una peligrosa diseminación de la enfermedad.

Hablaríamos ante esta circunstancia de un “fenómeno de aumento de grado” o “upgrading”.

Del mismo modo, puede acontecer un fenómeno de disminución del grado (si bien menos frecuente, igualmente importante por sus implicaciones clínicas), en el que, tras someterse a un paciente a un tratamiento radical, obtengamos como resultado de la prostatectomía un grado de Gleason menor al estimado mediante biopsia, que nos habría permitido un abordaje conservador y la posibilidad de evitar al paciente los efectos adversos del tratamiento, como pueden ser la incontinencia urinaria o la impotencia sexual.

En este caso hablaríamos de un “fenómeno de descenso del grado” o “downgrading”

Habiéndose comprobado en numerosos estudios la existencia de estos dos fenómenos, y sus implicaciones clínicas, los esfuerzos ahora se dirigen en establecer los factores de riesgo que puedan influir en la incorrecta determinación del grado, con el fin de desarrollar nomogramas predictivos que reduzcan, en la medida de lo posible, el error cometido.

Hasta ahora, los factores que se creen pueden influir en una incorrecta determinación del grado^{38 39}, y que analizaremos en relación con los especímenes obtenidos en nuestro medio, son:

- Edad
- PSA
- Volumen prostático
- PSA/densidad
- Estadio clínico
- Gleason de la biopsia
- Tacto rectal
- % Cilindros afectados
- N° Cilindros
- Total de longitud afectada (mm) en los cilindros de biopsia
- Suma de Gleason en biopsia
- Categoría de Gleason
- Gleason primario
- Gleason secundario
- Gleason máximo
- Invasión perineural
- Invasión linfovascular

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La infragradación tumoral entre la biopsia de próstata y el análisis de la pieza de prostatectomía es predecible mediante factores clínicos y de la biopsia

OBJETIVOS

- Objetivo principal
 - o Conocer la realidad del cambio de grado tumoral en nuestro medio.
- Objetivos secundarios
 - o Identificar los factores clínicos y de la biopsia asociados al cambio de grado en cáncer de próstata.
 - o Identificar el índice de concordancia entre la biopsia de próstata y la pieza de prostatectomía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar nuestro estudio, disponemos de:

- La base de datos del Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014 con sus respectivos datos anatomopatológicos.
 - o De los cuales extraeremos la información respectiva a pacientes con carcinoma de próstata, que han sido sometidos, a lo largo de su proceso asistencial, tanto a biopsia como a prostatectomía
 - o El tamaño muestral obtenido, que cumple los requisitos establecidos, es de 234 individuos
 - o Indexación de los resultados en sendas tablas Excel® y Access®
- Programa de análisis estadístico SPSS®
 - o Realización de analítica descriptiva, para variables cualitativas y cuantitativas
 - o Realización de contraste de hipótesis
 - Para variables cuantitativas

- Emplearemos Test Paramétricos (T de Student) si siguen una distribución de acuerdo a la Ley Normal
- Emplearemos Test No Paramétricos (U de Mann-Whitney) si no siguen una distribución de acuerdo a la Ley Normal
- Para establecer si la distribución sigue o no la Ley Normal, emplearemos el test de Kolmogorov-Smirnov
- Para variables cualitativas
 - Emplearemos Test de Chi-Cuadrado
 - Realización de análisis de concordancia Kappa de Cohen, tanto sin ponderación, como con ponderación (lineal y cuadrática) de las variables a estudio
 - En el análisis estadístico, consideramos un grado de significación $p < 0.05$ (error alfa, 5%), con dos colas
- Tablas de referencia para el análisis de concordancia⁴⁰

RESULTADOS

Presentaremos:

1. Estadística descriptiva de nuestra muestra a estudio
 - Variables numéricas: medidas de tendencia central y rango
 - Variables categóricas: distribución de frecuencias, cada categoría con el valor total y porcentaje.
2. Análisis de la diferente distribución de las variables pre-cirugía entre los pacientes con y sin infragradación del Grado de Gleason en Biopsia respecto a Pieza.
3. Índice de Concordancia del Grado de Gleason entre Biopsia y Pieza.

PUNTO 1: Estadística descriptiva

En el presente apartado analizaremos, diferenciándolas en variables cuantitativas y cualitativas, las diferentes características de nuestra muestra a estudio, sobre un total de 234 pacientes (tomados de las bases de datos del archivo de anatomía patológica del Servicio de Urología, entre enero de 2013 y diciembre de 2014).

VARIABLES CUANTITATIVAS

EDAD

Tabla 2: Distribución de la edad en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Perc. 25-75	Rango
EDAD	63'23 (62'41-64'05)	64'00	59-68	46-76

N = 234. Datos perdidos = 0

PSA

Tabla 3: Distribución del PSA en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Percentil 25-75	Rango
PSA	8'07 (7'23-8'90)	6'34	4'99-8'53	2-54

N = 234. Datos perdidos = 0

VOLUMEN PROSTÁTICO

Tabla 4: Distribución del volumen prostático en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Percentil 25-75	Rango
Volumen prostático	51'61 (48'34-54'89)	46'90	33'00-64'45	17-165

N = 232. Datos perdidos = 2

PSA-DENSIDAD

Tabla 5: Distribución del PSA-Densidad en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Perc. 25-75	Rango
PSAD	0'19 (0'16-0'21)	0'14	0'10-0'21	0'04-1'44

N = 232. Datos perdidos = 2

CILINDROS TOTALES

Tabla 6: Distribución del total de cilindros en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Perc. 25-75	Rango
Cilindros totales	16'18 (15'37-16'99)	14'00	12-19	8-46

N = 234. Datos perdidos = 0

TOTAL DE CILINDROS POSITIVOS

Tabla 7: Distribución del total de cilindros positivos en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Perc. 25-75	Rango
Cilindros positivos	3'77 (3'45-4'10)	3'00	2-5	1-16

N = 234. Datos perdidos = 0

PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS

Tabla 8: Distribución del porcentaje de cilindros positivos en nuestra serie

	Media (I.C. 95%)	Mediana	Perc. 25-75	Rango
% cilindros positivos	26'21 (23'73-28'7)	22'22	11'43-33'33	2'33-100

N = 234. Datos perdidos = 0

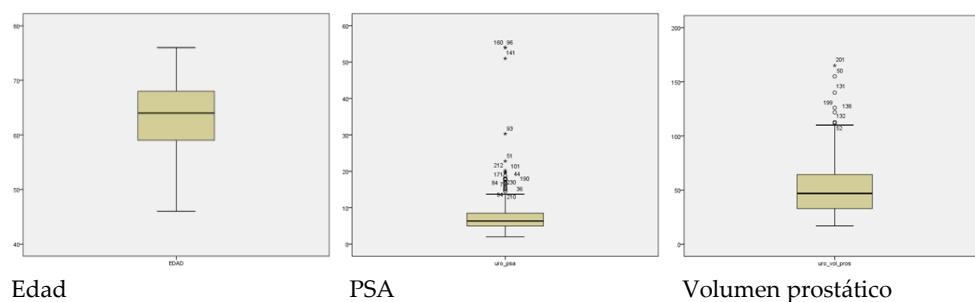
LONGITUD TOTAL AFECTADA (MM)

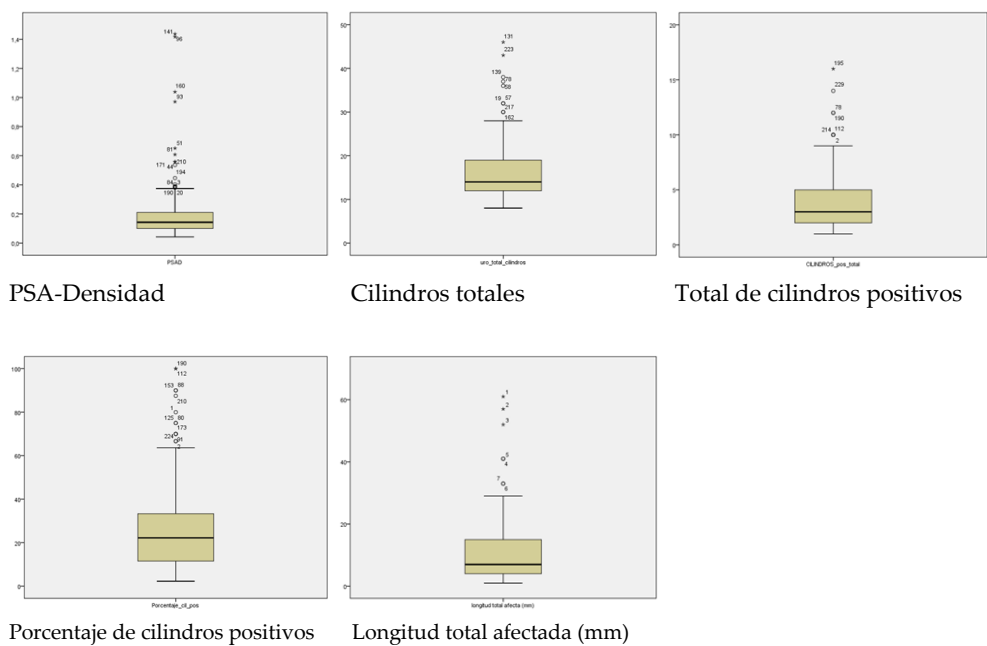
Tabla 9: Distribución de la longitud total afectada en nuestra serie

	Media	Mediana	Perc. 25-75	Rango
Long. Total afectada	12'19 (9'02-15'35)	7'00	4-16	1-61

N = 70. Datos perdidos = 164

Representación gráfica mediante modelo de diagramas de caja de las diferentes variables cuantitativas a estudio:





VARIABLES CUALITATIVAS

TACTO RECTAL

TACTO RECTAL	Frecuencia	Porcentaje
No sospechoso	164	70'1%
Sospechoso	64	27'4%
Valores perdidos	6	2'6%

SUMA GLEASON BIOPSIA

SUMA GLEASON BX	Frecuencia	Porcentaje
6	162	69'2%
7	57	24'4%
8	9	3'8%
9	6	2'6%

GLEASON PRIMARIO BIOPSIA

GLEASON PRIMARIO BX	Frecuencia	Porcentaje
3	205	87'6%
4	29	12'4%

GLEASON SECUNDARIO BIOPSIA

GLEASON SECUND. BX	Frecuencia	Porcentaje
3	177	75'6%
4	50	21'4%
5	7	3%

CATEGORÍA GLEASON BIOPSIA

GLEASON SECUND. BX	Frecuencia	Porcentaje
<7	162	69'2%
7	57	24'4%
>7	15	6'4%

PATRÓN GLEASON MÁXIMO BIOPSIA

GLEASON MÁXIMO BX	Frecuencia	Porcentaje
3	162	69'2%
4	65	27'8%
5	7	3%

INVASIÓN PERINEURAL BIOPSIA

INVASIÓN PERINEU. BX	Frecuencia	Porcentaje
No	194	82'9%
Sí	38	16'2%

INVASIÓN LINFOVASCULAR BIOPSIA

INVASIÓN LINFOVASC. BX	Frecuencia	Porcentaje
Datos perdidos	2	0'9%
Izquierda	1	0'4%
No	231	98'7%

SUMA GLEASON PIEZA

SUMA GLEASON PIEZA	Frecuencia	Porcentaje
5	3	1'3%
6	111	47'4%
7	102	43'6%
8	8	3'4%
9	10	4'3%

GLEASON PRIMARIO PIEZA

GLEASON PRIMARIO PZ	Frecuencia	Porcentaje
3	192	82'1%
4	37	15'8%
5	5	2'1%

GLEASON SECUNDARIO PIEZA

GLEASON SECUNDARIO PZ	Frecuencia	Porcentaje
2	3	1'3%
3	139	59'4%
4	83	35'5%
5	9	3'8%

PATRÓN GLEASON MÁXIMO PIEZA

GLEASON MÁXIMO	Frecuencia	Porcentaje
3	114	48'7%
4	106	45'3%
5	14	6%

CATEGORÍA GLEASON PIEZA

CAT. GLEASON PIEZA	Frecuencia	Porcentaje
<7	114	48'7%
7	102	43'6%
>7	18	7'7%

INVASIÓN LINFOVASCULAR PIEZA

INVASIÓN LINFOVASC. PZ	Frecuencia	Porcentaje
Datos perdidos	5	2'1%
Negativos	222	94'9%
Positivos	7	3%

INVASIÓN PERINEURAL PIEZA

INVASIÓN LINFOVASC. PZ	Frecuencia	Porcentaje
Datos perdidos	3	1'3%
Negativos	69	29'5%
Positivos	162	69'2%

INFRA, NORMO O SUPRAGRADACIÓN Biopsia Vs. Pieza

BX / PZ	Frecuencia	Porcentaje
Infragradaación	63	26'9%
Normogradaación	157	67'1%
Supragradaación	14	6%

INFRAGRADACIÓN Biopsia Vs. Pieza

INFRAGRADACIÓN	Frecuencia	Porcentaje
No	171	73'1%
Sí	63	26'9%

PUNTO 2: Análisis de la diferente distribución de la variables precirugía entre los pacientes con y sin infragradación del grado de Gleason en biopsia respecto a pieza

VARIABLES CUANTITATIVAS

Antes de comenzar con el análisis propiamente dicho, establecemos cuales de las siguientes parejas de variables cuantitativas (diferenciadas por INFRAGRADACIÓN SI/NO) siguen una distribución en función de la Ley Normal y cuáles no. En aquellas parejas en que la distribución sea normal, tanto para NO INFRAGRADACIÓN como para SÍ INFRAGRADACIÓN, emplearemos un modelo de contraste de hipótesis paramétrico (T de Student); en caso de que no siga una distribución normal, emplearemos un modelo de contraste de hipótesis no paramétrico (U de Mann-Whitney).

Para establecer si la distribución sigue o no la Ley Normal, emplearemos el Test de Kolmogorov-Smirnov:

	Sig. NO infragradación	Sig. SÍ infragradación	¿Distribución normal?
Edad	0'014	0'200	No/Sí
PSA	< 0'001	< 0'001	No/No
Volumen prostát.	0'002	0'001	No/No
PSA-Densidad	< 0'001	< 0'001	No/No
Total de cilindros	< 0'001	< 0'001	No/No
Total cilindros +	< 0'001	< 0'001	No/No
% cilindros +	< 0'001	< 0'001	No/No
Long total afectada	< 0'001	0'027	No/No

Ninguna de las anteriores variables sigue una distribución normal en los dos grupos, por lo que el modelo de contraste de hipótesis que aplicaremos será uno No Paramétrico (U de Mann-Whitney)

A continuación, las tablas de aquellas variables en las que las diferencias han sido significativas, están resaltadas en **COLOR VERDE**

EDAD

En la Tabla 10 presentamos la distribución de la variable “edad” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza

Tabla 10: Distribución de la edad en pacientes sin y con infragraación

p = 0,101	Infragraación Bx. vs. Pz. = NO	Infragraación Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	-
Media (I.C.95%)	62,8 (61,8-63,8)	64,4 (62,9-65,9)
Mediana (P25-75)	63 (58,5-68)	65 (60-70)
Mínimo-Máximo	46-76	47-75

No existen diferencias estadísticamente significativas en la *edad* de los pacientes según exista o no infragraación en la biopsia respecto a la pieza (p=0,101).

PSA

En la Tabla 11 presentamos la distribución de la variable “PSA” entre los pacientes con y sin infragraación en biopsia respecto a pieza

Tabla 11: Distribución del PSA en pacientes sin y con infragraación

p=0'233	Infragraación Bx. vs. Pz. = NO	Infragraación Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	-
Media (I.C.95%)	7'63 (6'74-8'51)	9'26 (7'28-11'24)
Mediana (P25-75)	6'16 (5'00-8'33)	7'00 (4'81-11'29)
Mínimo-Máximo	2'00-54'00	2'48-54'00

No existen diferencias estadísticamente significativas en el *PSA* de los pacientes según exista o no infragraación en la biopsia respecto a la pieza (p=0,233).

VOLUMEN PROSTÁTICO

En la Tabla 112 presentamos la distribución de la variable “volumen prostático en centímetros cúbicos (cc)” entre los pacientes con y sin infragraación en biopsia respecto a pieza

Tabla 12: Distribución del volumen prostático en pacientes sin y con infragraación

p=0'041	Infragraación Bx. vs. Pz. = NO	Infragraación Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	--
Media (I.C.95%)	53'26 (49'41-57'10)	47'00 (40'74-53'27)
Mediana (P25-75)	48'60 (34'94-65'86)	40'00 (29'20-60'10)
Mínimo-Máximo	17'00-165'00	17'00-140'00

Existen diferencias estadísticamente significativas en el *volumen prostático* de los pacientes según exista o no infragraación en la biopsia respecto a la pieza (p=0,041).

PSA-DENSIDAD

En la Tabla 113 presentamos la distribución de la variable “PSA-Densidad” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza

Tabla 13: Distribución del PSA-Densidad en pacientes sin y con infragradación

p=0'009	Infragradación Bx. vs. Pz. = NO	Infragradación Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	--
Media (I.C.95%)	0'17 (0'15-0'19)	0'23 (0'18-0'29)
Mediana (P25-75)	0'14 (0'096-0'20)	0'18 (0'11-0'26)
Mínimo-Máximo	0'04-1'42	0'05-1'44

Existen diferencias estadísticamente significativas en el *PSAD* de los pacientes según exista o no infragradación en la biopsia respecto a la pieza (p=0,009).

TOTAL CILINDROS

En la Tabla 114 presentamos la distribución de la variable “total de cilindros” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza

Tabla 14: Distribución del total de cilindros en pacientes sin y con infragradación

p=0'357	Infragradación Bx. vs. Pz. = NO	Infragradación Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	--
Media (I.C.95%)	16'30 (15'38-17'22)	15'87 (14'16-17'59)
Mediana (P25-75)	16 (12-19)	14 (11-19)
Mínimo-Máximo	8-43	8-46

No existen diferencias estadísticamente significativas en el *total de cilindros* de los pacientes según exista o no infragradación en la biopsia respecto a la pieza (p=0,357).

TOTAL DE CILINDROS POSITIVOS

En la Tabla 115 presentamos la distribución de la variable “total de cilindros positivos” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza.

Tabla 15: Distribución del total de cilindros positivos en pacientes sin y con infragradación

p=0'023	Infragradación Bx. vs. Pz. = NO	Infragradación Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	--
Media (I.C.95%)	3'99 (3'59-4'39)	3'19 (2'64-3'74)
Mediana (P25-75)	4 (2-5)	3 (2-4)
Mínimo-Máximo	1-16	1-10

Existen diferencias estadísticamente significativas en el *total de cilindros positivos* de los pacientes según exista o no infragración en la biopsia respecto a la pieza ($p=0,023$).

PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS

En la Tabla 116 presentamos la distribución de la variable “porcentaje de cilindros positivos” entre los pacientes con y sin infragración en biopsia respecto a pieza

Tabla 16: Distribución del porcentaje de cilindros positivos en pacientes sin y con infragración

$p=0'096$	Infragración Bx. vs. Pz. = NO	Infragración Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	--
Media (I.C.95%)	27'29% (24'34%-30'24%)	23'29% (18'69%-27'88%)
Mediana (P25-75)	25'00% (12'50-35'30)	16'67% (8'70-30'00)
Mínimo-Máximo	2'33%-100%	3'85%-87'50%

No existen diferencias estadísticamente significativas en el *porcentaje de cilindros positivos* de los pacientes según exista o no infragración en la biopsia respecto a la pieza ($p=0,096$).

LONGITUD TOTAL AFECTADA (mm)

En la Tabla 117 presentamos la distribución de la variable “longitud total afectada” entre los pacientes con y sin infragración en biopsia respecto a pieza

Tabla 17: Distribución de la longitud total afectada en pacientes sin y con infragración

$p=0'821$	Infragración Bx. vs. Pz. = NO	Infragración Bx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	--	--
Media (I.C.95%)	11'49 (8'16-14'82)	14'35 (5'78-22'92)
Mediana (P25-75)	7'00 (4'00-15'00)	6'00 (3'50-20'00)
Mínimo-Máximo	1-61	1-57

No existen diferencias estadísticamente significativas en la *longitud total afecta (mm)* de los pacientes según exista o no infragración en la biopsia respecto a la pieza ($p=0,821$).

VARIABLES CUALITATIVAS

Las tablas a continuación de aquellas variables en las que las diferencias han sido significativas, se resaltan en **COLOR VERDE**

TACTO RECTAL

En la Tabla 18 presentamos la distribución de la variable “tacto rectal” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza.

Tabla 18: Distribución del tacto rectal entre pacientes sin y con infragradación

Tacto Rectal ($p = 0,137$)	InfragradaciónBx. vs. Pz. = NO	InfragradaciónBx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	5	1
NORMAL	125 (76%)	39 (24%)
SOSPECHOSO	41 (64%)	23 (36%)

Valor Chi-cuadrado: 0,137 (I.C.95%: 0,128-0,146). **No hay asociación** entre tener un T.R. sospechoso o no, y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

SUMA DE GLEASON

En la

Tabla 19 presentamos la distribución de la variable “suma de gleason” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza.

Tabla 19: Distribución de la suma de Gleason en pacientes sin y con infragradación

Suma de Gleason ($p=0'001$)	Infragradación Bx. vs. Pz. = NO	Infragradación Bx. vs. Pz. = SÍ
6	106 (65%)	56 (35%)
7	50 (88%)	7 (12%)
8	9 (100%)	0 (0%)
9	6 (100%)	0 (0%)

Valor Chi-cuadrado: 0,001 (I.C.95%: 0,000-0,002). **Hay asociación** entre tener una *suma de Gleason* determinada (6, 7, 8 ó 9), y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

CATEGORÍA DE GLEASON

En la Tabla 20 presentamos la distribución de la variable “categoría de Gleason” entre los pacientes con y sin infragradación en biopsia respecto a pieza.

Tabla 20: Distribución de la categoría de Gleason en pacientes sin y con infragradação

Categoría de Gleason ($p < 0'001$)	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = NO	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = SÍ
<7	106 (65%)	56 (35%)
7	50 (88%)	7 (12%)
>7	15 (100%)	0 (0%)

Valor Chi-cuadrado: <0,001 (I.C.95%: 0,000-0,000). **Hay asociación** entre tener una *categoría de Gleason* determinada (<7, 7 ó >7), y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

GLEASON PRIMARIO

En la Tabla 21 presentamos la distribución de la variable “Gleason primario” entre los pacientes con y sin infragradação en biopsia respecto a pieza.

Tabla 21: Distribución del Gleason primario en pacientes sin y con infragradação

Gleason primario ($p < 0'001$)	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = NO	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = SÍ
3	145 (71%)	60 (29%)
4	26 (90%)	3 (10%)

Valor Chi-cuadrado: <0,001 (I.C.95%: 0,000-0,001). **Hay asociación** entre tener un *Gleason primario* determinado (3 ó 4), y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

GLEASON SECUNDARIO

En la Tabla 22 presentamos la distribución de la variable “Gleason secundario” entre los pacientes con y sin infragradação en biopsia respecto a pieza.

Tabla 22: Distribución del Gleason secundario en pacientes sin y con infragradação

Gleason secundario ($p = 0'001$)	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = NO	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = SÍ
3	118 (67%)	59 (33%)
4	46 (92%)	4 (8%)
5	7 (100%)	0 (0%)

Valor Chi-cuadrado: 0,001 (I.C.95%: 0,000-0,001). **Hay asociación** entre tener un determinado *Gleason secundario*, y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

GLEASON MÁXIMO EN LA BIOPSIA

En la Tabla 23 presentamos la distribución de la variable “Gleason máximo en la biopsia” entre los pacientes con y sin infragradação en biopsia respecto a pieza.

Tabla 23: Distribución del Gleason máximo en biopsia en pacientes sin y con infragradação

Gleason máximo en biopsia ($p=0'001$)	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = NO	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = SÍ
3	106 (65%)	56 (35%)
4	58 (89%)	7 (11%)
5	7 (100%)	0 (0%)

Valor Chi-cuadrado: 0,001 (I.C.95%: 0,000-0,001). **Hay asociación** entre tener un determinado *Gleason máximo*, y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

INVASIÓN PERINEURAL

En la Tabla 24 presentamos la distribución de la variable “invasión perineural” entre los pacientes con y sin infragradação en biopsia respecto a pieza.

Tabla 24: Distribución de la invasión perineural en pacientes sin y con infragradação

Invasión perineural ($p=0'144$)	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = NO	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	2	0
No	137 (71%)	57 (29%)
Sí	32 (84%)	6 (16%)

Valor Chi-cuadrado: 0,154 (I.C.95%: 0,144-0,163). **No hay asociación** entre tener *invasión perineural* o no, y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

INVASIÓN LINFOVASCULAR

En la Tabla 25 presentamos la distribución de la variable “invasión linfovascular” entre los pacientes con y sin infragradação en biopsia respecto a pieza.

Tabla 25: Distribución de la invasión linfovascular en pacientes sin y con infragradação

Invasión linfovascular ($p=0'709$)	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = NO	InfragradaçãoBx. vs. Pz. = SÍ
Valores perdidos	2	0
Izquierda	1 (100%)	0 (0%)
No	168 (73%)	63 (27%)

Valor Chi-cuadrado: 0,709 (I.C.95%: 0,698-0,721). **No hay asociación** entre tener *invasión linfovascular* o no, y que la biopsia infragradúe respecto a la pieza

PUNTO 3: Análisis de concordancia entre el Gleason de la biopsia y de la pieza:

En este punto nos proponemos determinar el grado de concordancia del estudio anatomopatológico entre la muestra de biopsia y su correspondiente pieza de prostatectomía. Empleamos para ello el test Kappa de Cohen, cuyos resultados van desde 0 hasta 1. El criterio que, por consenso, se establece para determinar el nivel de concordancia en una prueba diagnóstica respecto a otra, y que emplearemos para nuestro análisis, se recoge en la siguiente tabla:

Valor del test Kappa	Nivel de concordancia
< 0'20	Pobre
0'21-0'40	Leve
0'41-0'60	Moderado
0'61-0'80	Alto
0'81-1	Muy alto

Dado el objeto del estudio, es decir, la infragradación en el score Gleason en el carcinoma de próstata, creemos oportuno presentar los resultados del test de concordancia tanto con ponderación de las variables, como sin ella.

CONCORDANCIA DEL SUMATORIO GLEASON POR CATEGORÍAS

En la Tabla 26 presentamos el grado de acuerdo entre el Gleason Suma obtenido en la biopsia y el posteriormente identificado en la pieza de prostatectomía distribuido en categorías según sea <7, 7, ó >7.

Tabla 26: Distribución de las categorías de gleason suma en biopsia y pieza.

Gleason pieza	< 7	7	>7
Gleason biopsia			
< 7	106 (65%)	54 (33%)	2 (1%)
7	8 (14%)	42 (74%)	7 (12%)
>7	0 (0%)	6 (40%)	9 (60%)

Índice de Concordancia Cohen-Kappa: 0,403 (I.C.95%: 0,305-0,502)

- Ponderación lineal, Cohen-Kappa: 0'469 (I.C.95%: 0'373-0'565)
- Ponderación cuadrática; Cohen-Kappa: 0'559 (I.C.95%: 0'461-0'658)

CONCORDANCIA DEL GLEASON PRIMARIO

En la Tabla 27 presentamos el grado de acuerdo entre el Gleason primario obtenido en la biopsia y el posteriormente identificado en la pieza de prostatectomía

Tabla 27: Distribución del Gleason primario entre biopsia y pieza

Gleason pieza	3	4	5
Gleason biopsia			
3	182 (89%)	22 (10%)	1 (1%)
4	10 (34%)	15 (52%)	4 (14%)

Índice de Concordancia Cohen-Kappa: 0,396 (I.C.95%: 0,248-0,543)

- Ponderación lineal, Cohen-Kappa: 0'421 (I.C.95%: 0'280-0'561)
- Ponderación cuadrática; Cohen-Kappa: 0'462 (I.C.95%: 0'317-0'607)

CONCORDANCIA DEL GLEASON SECUNDARIO

En la Tabla 28 presentamos el grado de acuerdo entre el Gleason secundario obtenido en la biopsia y el posteriormente identificado en la pieza de prostatectomía

Tabla 28: Distribución del Gleason secundario entre biopsia y pieza

Gleason pieza	2	3	4	5
Gleason biopsia				
3	3 (2%)	120 (67%)	51 (29%)	3 (2%)
4	0 (0%)	15 (30%)	31 (62%)	4 (8%)
5	0 (0%)	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)

Índice de Concordancia Cohen-Kappa: 0,269 (I.C.95%: 0,158-0,381)

- Ponderación lineal, Cohen-Kappa: 0'282 (I.C.95%: 0'169-0'396)
- Ponderación cuadrática; Cohen-Kappa: 0'303 (I.C.95%: 0'168-0'439)

CONCORDANCIA DEL SUMATORIO GLEASON

En la Tabla 29 presentamos el grado de acuerdo entre la suma de Gleason obtenido en la biopsia y el posteriormente identificado en la pieza de prostatectomía

Tabla 29: Distribución del sumatorio Gleason entre biopsia y pieza

Gleason pieza	5	6	7	8	9
Gleason biopsia					
6	3 (2%)	103 (67%)	54 (33%)	1 (1%)	1 (1%)
7	0 (0%)	8 (14%)	42 (74%)	2 (4%)	5 (9%)
8	0 (0%)	0 (0%)	5 (56%)	2 (22%)	2 (22%)
9	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)

Índice de Concordancia Cohen-Kappa: 0'355 (I.C.95%: 0,262-0,448)

- Ponderación lineal, Cohen-Kappa: 0'438 (I.C.95%: 0'348-0'529)
- Ponderación cuadrática; Cohen-Kappa: 0'559 (I.C.95%: 0'455-0'664)

CONCORDANCIA EN EL GLEASON MÁXIMO

En la presentamos el grado de acuerdo entre la suma de Gleason obtenido en la biopsia y el posteriormente identificado en la pieza de prostatectomía

Tabla 30: Distribución del Gleason máximo entre biopsia y pieza

Gleason pieza	3	4	5
Gleason biopsia			
3	106 (65%)	54 (33%)	2 (1%)
4	8 (12%)	50 (77%)	7 (11%)
5	0 (0%)	2 (29%)	5 (71%)

Índice de Concordancia Cohen-Kappa: 0'417 (I.C.95%: 0,316-0,518)

- Ponderación lineal, Cohen-Kappa: 0'458 (I.C.95%: 0'360-0'556)
- Ponderación cuadrática; Cohen-Kappa: 0'520 (I.C.95%: 0'415-0'624)

DISCUSIÓN

Siguiendo un esquema paralelo al establecido en el apartado de RESULTADOS, vamos a analizar por partes los datos obtenidos tras el análisis estadístico de las diferentes variables a estudio de nuestra muestra. Cabe recordar que la muestra analizada se compone única y exclusivamente de aquellos pacientes que, sometidos en determinada fase de la evolución de su enfermedad a una biopsia prostática, posteriormente se les realizó una prostatectomía radical (lo cual, a efectos del estudio, nos permite establecer criterios comparativos y probar a hallar diferencias significativas entre los resultados de ambos procedimientos).

Objetivo principal: Conocer la realidad del cambio de grado tumoral en nuestro medio.

- El sumatorio de Gleason en biopsia obtuvo un valor de 6 tras el análisis del 69'2% de las biopsias, lo cual lo convierte en el Gleason más frecuente de nuestra muestra. Refiriéndonos siempre a los resultados de la biopsia, el patrón Gleason primario más frecuente fue el 3 (87'6%). Del mismo modo, el patrón Gleason 3 fue el más repetido como patrón secundario (76'6%).
- Sin embargo, como contraposición a los resultados anteriores, los resultados arrojados tras la prostatectomía fueron:
 - o Sumatorio de Gleason: 6 sigue siendo el sumatorio predominante, pero en menor porcentaje que tras biopsia (47'4% Vs. 69'2%). El siguiente en frecuencia fue el Gleason 7 (43'6%). Estos datos ya ponen de manifiesto un sensible fenómeno de infragradação
 - o El Gleason primario de la pieza se mantiene prácticamente invariable respecto al de la biopsia (patrón 3 en pieza = 82'1%, frente a patrón 3 en biopsia = 87'6%). Es, sin embargo, en el **patrón secundario donde se establecen diferencias más sensibles en la comparación pieza-biopsia**, y es lo que justifica la infragradação en un procedimiento respecto al otro (patrón 3 en pieza = 59'4% frente a patrón 3 en biopsia = 76'6%; patrón 4 en pieza = 35'5% frente a patrón 4 en biopsia = 21'4%)
- El fenómeno de cambio de grado (ya sea por infra o por supragradação) entre biopsia y pieza de prostatectomía, se pone de manifiesto en mayor medida al clasificar el sumatorio de Gleason por categorías (<7, 7 ó >7)
 - o <7 → 69'2% en biopsia Vs. 48'7% en pieza
 - o 7 → 24'4% en biopsia Vs. 43'6% en pieza
 - o >7 → 6'4% en biopsia Vs. 7'7% en pieza

- De aquellos casos clasificados como GLEASON < 7 en biopsia, hasta un 35% sufrieron infragradación (en pieza: 33% = 7; 2% > 7). De los clasificados como GLEASON 7, un 14% sufrieron supragradación (en pieza: 14% < 7)
- Los resultados anteriores arrojan un balance total de 67'1% normogradaciones, **26'9% infragradaciones y 6% supragradaciones.**
 - o El porcentaje obtenido en nuestra muestra a estudio ofrece unos resultados mejores de lo esperado por las referencias bibliográficas disponibles. Tanto las infragradaciones como las supragradaciones se producen en un menor número de casos de lo esperable. En otras series, los resultados para las infragradaciones se producen en 31'3%⁴¹, 33'5%⁴², 44%⁴³, 34%⁴⁴. Otra serie de las encontradas en la literatura arroja unos datos similares a los nuestros: 26'2% de infragradaciones⁴⁵
 - o La explicación que hemos dado para estos resultados positivos en nuestro medio es la existencia de un departamento anatomopatológico propio del servicio, especializado en el análisis de muestras de biopsias de próstata y la aplicación de nomogramas predictivos, que reducen el riesgo de infragradación.

Objetivos secundarios

1.- Identificar los factores clínicos y de la biopsia asociados al cambio de grado en cáncer de próstata

Dentro de las variables consideradas en nuestro estudio, aquéllas que han demostrado significativamente una relación con la supragradación del Gleason en la pieza de prostatectomía respecto al de la biopsia, son:

- Variables cuantitativas
 - o Volumen prostático
 - En nuestro estudio, hemos hallado que un menor volumen prostático se relaciona significativamente con una mayor frecuencia de infragradación (media de 53'26 cc en muestras SIN infragradación, frente a 47 cc en muestras CON infragradación).
 - Probablemente, esto se relacione con un mapeo más exhaustivo en las biopsias de próstatas de mayor tamaño (realizadas según criterios del Nomograma de Viena) y con factores biológicos del tumor. Existen datos en la literatura que concuerdan y apoyan nuestras tesis:
 - En el estudio de Kim *et al.*⁴⁶, con un tamaño muestra de 451 individuos, y un 43% de casos infragradados, se comprobó como el tamaño prostático era inversamente proporcional a este fenómeno (menos casos de infragradación cuanto mayor era el tamaño prostático)
 - En el estudio de Reis *et al.*⁴⁷, con un tamaño muestral de 343 y un 37'32% de casos infragradados, se demostró la relación inversa entre el tamaño prostático y el riesgo de infragradación.

Así, por cada gramo de aumento en el tamaño prostático, se redujo un 2'4% el riesgo de infragradação.

- Las dos hipótesis que barajan los autores como explicación del fenómeno son, por un lado, el hecho de que una próstata de mayor tamaño (en posible concomitancia con una hiperplasia benigna) podría secretar cantidades mayores de PSA, lo que adelantaría el momento del diagnóstico del carcinoma; por otra parte, un mayor tamaño glandular, implicaría unos márgenes más amplios, con lo cual la capacidad de extensión extra-glandular del carcinoma se vería reducido por el mero hecho de tener que “recorrer más espacio” para superar los límites.

○ PSA-Densidad

- La relación del PSA-Densidad con un aumento de grado en la pieza respecto a la biopsia aparece de forma directa: Un mayor PSA-Densidad se halla significativamente relacionado con una mayor infragradação.
- La mediana de PSA-Densidad en muestras SIN infragradação es de 0'14%, frente a un 0'18% en muestras CON infragradação.
- Citando nuevamente el estudio de Reis *et al*⁴⁷, encontramos unos resultados comparables a los nuestros. Según este estudio, el riesgo de infragradação aumenta en un 72% por cada aumento de 0'1 en el PSA-Densidad.

○ Cilindros positivos totales

- Encontramos una relación directa significativa entre el número de cilindros positivos respecto a la infragradação: En los casos de NO infragradação la mediana fue de 4 cilindros positivos, respecto a los 3 cilindros positivos de los casos SÍ infragradaçados.
- Volvemos a hipotetizar factores relacionados con la técnica biópsica, que podrían estar impidiendo un diagnóstico certero del grado de la lesión (si hay pocos cilindros en el mapeo, la probabilidad de error es mayor).

- Variables cualitativas

- En cuanto a las variables cualitativas, las que encontramos en relación significativa con el fenómeno de “upgrading” son:
 - Sumatorio Gleason
 - Categoría Gleason
 - Gleason primario
 - Gleason secundario
 - Gleason máximo en la biopsia
- Son resultados que entran dentro de lo presumiblemente esperable, ya que para demostrarse la existencia de infragradação, tiene que esperarse, en buena lógica, que los factores relacionados con la propia determinación del Gleason estén implicados de manera significativa. No es sino una confirmación del correcto análisis de los resultados.

2.- Identificar el índice de concordancia entre la biopsia de próstata y la pieza de prostatectomía.

En el análisis de nuestra muestra, hemos obtenido los siguientes resultados:

- Los menores niveles de concordancia (que estableceremos como débiles por situarse en valores intermedios entre 0'21 y 0'40) se han obtenido en la clasificación del GLEASON PRIMARIO (0'396), GLEASON SECUNDARIO (0'269) y SUMATORIO DE GLEASON (0'355) como valores independientes. Sin embargo, tanto el Gleason primario como el Gleason suma obtienen unos niveles de concordancia moderados si realizamos una ponderación de los resultados:
 - o Gleason primario: Ponderación lineal (0'421); ponderación cuadrática (0'462)
 - o Gleason suma: Ponderación lineal (0'438); ponderación cuadrática (0'559)
- Los mayores niveles de concordancia los obtenemos en la comparación por categorías de la suma de Gleason (<7 , 7 ó >7) y en la comparación del patrón de Gleason máximo, ambas con niveles de concordancia moderados (0'41-0'60)
 - o Suma de Gleason por categorías: Concordancia sin ponderación (0'403); con ponderación lineal (0'469); con ponderación cuadrática (0'559)
 - o Patrón de Gleason máximo: Concordancia sin ponderación (0'417); con ponderación lineal (0'458); con ponderación cuadrática (0'520)
- Nuestros resultados son similares a los obtenidos en la literatura:
 - o Concordancia en la suma de Gleason: 0'355 (sin ponderación) y 0'46 (con ponderación) en nuestra muestra Vs. Concordancia en la suma de Gleason 0'36 (sin ponderación) y 0'51 (con ponderación) en el estudio de Schreiber *et al*⁴⁸; ó concordancia en la suma de Gleason 0'33 (sin ponderar) en el estudio de Agarwal *et al*⁴⁹
- De todas ellas, las que consideramos de mayor importancia son la concordancia por categorías de la suma de Gleason y del patrón de Gleason máximo, que son precisamente en las que obtenemos mejores resultados de concordancia. Les concedemos una mayor relevancia ya que:
 - o En el caso del primero (suma de Gleason), porque es el dato clínico convencional de uso
 - o En el caso del segundo (patrón de Gleason máximo), ya que es el más desfavorable de cara al pronóstico, y necesitamos obtener el mayor grado de veracidad posible.
- De nuevo, recurrimos a la misma hipótesis con la que justificábamos la menor frecuencia de infragradação: la existencia de un servicio de anatomía patológica con una superespecialización en uro-patología.

CONCLUSIONES

Mediante el presente estudio hemos demostrado la existencia de un fenómeno de infragradación en la biopsia respecto a la pieza, en el diagnóstico de carcinoma de próstata; si bien, en nuestro medio este fenómeno se da en un porcentaje inferior a otras series referidas en la literatura.

Con un tamaño muestral de 234 individuos, en 63 casos (26'9%) la pieza de prostatectomía demostró un suma de Gleason superior a la determinada en la biopsia previa, y en 14 de ellos (6%), una suma de Gleason inferior.

En cuanto al análisis de los factores predictivos de infragradación, hemos obtenido diferencias significativas en el tamaño prostático, el PSA-Densidad y el número de cilindros positivos. El **tamaño prostático** y el **número total de cilindros positivos** se relacionan en manera inversa con el riesgo de infragradación (cuanto mayores son sus valores, menor es el riesgo), mientras que el **PSA-Densidad** lo hace de forma directa (mayores valores implican un mayor riesgo).

En lo que respecta al análisis de concordancia entre los resultados obtenidos en el estudio de la biopsia frente al estudio de la pieza, los resultados obtenidos en nuestro medio son similares a los referidos en la literatura, con una concordancia moderada en la determinación de "categoría de suma de Gleason (mayor, igual o inferior a 7)" y de "patrón de Gleason máximo", y una concordancia algo menor en la determinación de "Gleason primario", "Gleason secundario" o "suma de Gleason".

Se hipotetiza como probables factores implicados en los positivos resultados obtenidos en nuestra serie: la calidad del servicio anatomopatológico del que disponemos, con supraespecialización en uropatología y la aplicación de nomogramas predictivos como criterio de calidad y factor determinante para una menor frecuencia de infragradaciones.

Se propone, así mismo, la revisión de los criterios aplicados en el mapeo prostático para la obtención de biopsia, como probable factor determinante del aumento de la infragradación, ya que todos los factores significativamente relacionados con la infragradación (volumen, cantidad de cilindros positivos...) parecen señalar hacia esa dirección.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
- ² Gobierno de Aragón. Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia. Mortalidad en Aragón 2013. Anexo 3: Tumores. Tablas tasas ajustadas y APVP.
- ³ López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2014;14:535.
- ⁴ Ángel Borque, Luis M. Esteban, Gerardo Sanz, José Rubio-Briones y María Jesús Gil. Criterios de selección y nomogramas relacionados con la vigilancia activa en cáncer de próstata. *Arch. Esp. Urol*. 2014; 67: 419-30
- ⁵ Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, Zhang WD. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:805-12.
- ⁶ Carlsson S1,2, Drevin L3, Loeb S4, Widmark A5, Franck Lissbrant I6, Robinson D. Population-based study of long-term functional outcomes after prostate cancer treatment. *BJU Int*. 2015 . doi: 10.1111/bju.13179.
- ⁷ Johansson EI, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:891-9.
- ⁸ Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;(204):1-341.
- ⁹ Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11.
- ¹⁰ Schiffmann J, Wenzel P, Salomon G, Budäus L, Schlomm T, Minner S. Heterogeneity in D'Amico classification-based low-risk prostate cancer: Differences in upgrading and upstaging according to active surveillance eligibility. *Urol Oncol*. 2015 May 7. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.04.004.
- ¹¹ Aizer AA, Paly JJ, Michaelson MD, Rao SK, Nguyen PL, Kaplan ID. Medical oncology consultation and minimization of overtreatment in men with low-risk prostate cancer. *J Oncol Pract*. 2014; (2):107-12.
- ¹² Hernandez DJ1, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology*. 2007;70(5):931-5.
- ¹³ National Comprehensive Cancer Network; National Comprehensive Cancer Network, editor. *NCCN Practice Guidelines in Oncology*. 2004. Prostate Cancer.
- ¹⁴ Borque Á, Esteban LM, Sanz G, Rubio-Briones J, Gil Sanz MJ. Usefulness of clinical nomograms and predictive models for pca. predictive clinical factors of tumor aggressiveness. *Arch Esp Urol*. 2015;68(3):267-81.
- ¹⁵ Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014;311(11):1143-9.
- ¹⁶ Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
- ¹⁷ Silva RC, Sasse AD, Matheus WE, Ferreira U. Magnetic resonance image in the diagnosis and evaluation of extra-prostatic extension and involvement of seminal vesicles of prostate cancer: a systematic review of literature and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2013;39(2):155-66.
- ¹⁸ Somford DM, Vreuls W, Jansen TS, van Basten JP, Vergunst H. Incremental value of transition zone and midline apical biopsy at baseline TRUS-guided biopsy for prostate cancer detection. *World J Urol*. 2014;32(2):461-7
- ¹⁹ Tarcan T1, Ozveri H, Biren T, Türkeri L, Akdas A. Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int J Urol*. 1997;4(4):362-7.
- ²⁰ Javali TD, Dwivedi DK, Kumar R, Jagannathan NR, Thulkar S, Dinda AK. Magnetic resonance spectroscopy imaging-directed transrectal ultrasound biopsy increases prostate cancer detection in men

with prostate-specific antigen between 4-10 ng/mL and normal digital rectal examination. *Int J Urol*. 2014;21(3):257-62.

²¹ Wakabayashi H, Nakajima K, Mizokami A, Namiki M, Inaki A, Taki J. Bone scintigraphy as a new imaging biomarker: the relationship between bone scan index and bone metabolic markers in prostate cancer patients with bone metastases. *Ann Nucl Med*. 2013;27(9):802-7.

²² Kalderstam J, Sadik M, Edenbrandt L, Ohlsson M. Analysis of regional bone scan index measurements for the survival of patients with prostate cancer. *BMC Med Imaging*. 2014;14:24..

²³ Palmerola R1, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol*. 2012;19(6):6542-7.

²⁴ Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CW. The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(3):269-75.

²⁵ Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int*. 2002;89(6):538-42.

²⁶ Borque A, Sanz G, Allepuz C, Plaza L, Gil P, Rioja LA. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J Urol*. 2001;166(5):1672-8.

²⁷ Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Fellegara G, Algaba F. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int*. 2005;95(8):1146-52.

²⁸ van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *EurUrol* 2008;54:1297-305

²⁹ Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2015;16(4):24.

³⁰ Bori R, Salamon F, Móczár C, Cserni G. Interobserver reproducibility of Gleason grading in prostate biopsy samples. *Orv Hetil*. 2013;154(31):1219-25.

³¹ Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol*. 2001;32(1):74-80.

³² Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):E202-10

³³ Corcoran NM, Hovens CM, Hong MK, Pedersen J, Casey RG, Connolly S. Underestimation of Gleason score at prostate biopsy reflects sampling error in lower volume tumours. *BJU Int*. 2012;109(5):660-4.

³⁴ Treurniet KM, Trudel D, Sykes J, Evans AJ, Finelli A, Van der Kwast TH. Downgrading of biopsy based Gleason score in prostatectomy specimens. *J Clin Pathol*. 2014;67(4):313-8.

³⁵ Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008;71(2):191-5.

³⁶ Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:134-8.

³⁷ Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1256-60; discussion 1260-1; author reply 1261.

³⁸ Moussa AS, Kattan MW, Berglund R, Yu C, Fareed K, Jones JS. A nomogram for predicting upgrading in patients with low- and intermediate-grade prostate cancer in the era of extended prostate sampling. *BJU Int*. 2009 ;105:352-8

³⁹ Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currilin E, Walz J, Schlomm T, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *EurUrol* 2006;49:820-6

⁴⁰ López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández, S. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. *Cad Aten Primaria* 1999; 6: 169-171. Actualización 24/09/2001.

⁴¹ Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *J Urol*. 2015.

-
- ⁴² Wang JY, Zhu Y, Wang CF, Zhang SL, Dai B, Ye DW. A nomogram to predict Gleason sum upgrading of clinically diagnosed localized prostate cancer among Chinese patients. *Chin J Cancer*. 2014;33(5):241-8.
- ⁴³ Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Muralidhar V, Chen YW, Viswanathan VB. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging Among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2015.
- ⁴⁴ Kulkarni GS, Lockwood G, Evans A, Toi A, Trachtenberg J, Jewett MA. Clinical predictors of Gleason score upgrading: implications for patients considering watchful waiting, active surveillance, or brachytherapy. *Cancer*. 2007;109(12):2432-8.
- ⁴⁵ Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU Int*. 2009;103(1):43-8.
- ⁴⁶ Kim KH, Lim SK, Shin TY, Lee JY, Chung BH, Rha KH. Upgrading of Gleason score and prostate volume: a clinicopathological analysis. *BJU Int*. 2013;111(8):1310-6
- ⁴⁷ Reis LO, Zani EL, Freitas LL, Denardi F, Billis A. Higher prostate weight is inversely associated with Gleason score upgrading in radical prostatectomy specimens. *Adv Urol*. 2013;2013:710421.
- ⁴⁸ Schreiber D, Wong AT, Rineer J, Weedon J, Schwartz D. Prostate biopsy concordance in a large population-based sample: a Surveillance, Epidemiology and End Results study. *J Clin Pathol*. 2015;68(6):453-7.
- ⁴⁹ Agarwal M, Schwartz D, Weiss J, Chen SC, Chhabra A, Rotman M. Concordance Between Prostate Needle Biopsy and Surgical Histopathology in a Primarily African-American Population. *Int J Surg Pathol*. 2013;22(5):414-419.